

INTÉRÊT CLINIQUE
D'UN DIURÉTIQUE MERCURIEL
ABSORBÉ PAR LA BOUCHE :
LA CHLORMÉRODRINE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
PAR

Julian SACHS

DE
NEW YORK (U. S. A.)

THÈSE N° 2236

AMBILLY-ANNEMASSE
IMPRIMERIE FRANCO-SUISSE
1954

INTÉRÊT CLINIQUE
D'UN DIURÉTIQUE MERCURIEL
ABSORBÉ PAR LA BOUCHE :
LA CHLORMÉRODRINE

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
PAR

Julian SACHS

DE
NEW YORK (U. S. A.)

THÈSE N° 2236

AMBILLY-ANNEMASSE
IMPRIMERIE FRANCO-SUISSE
1954

La Faculté de Médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur René S. MACH, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 22 janvier 1954.

Le Doyen : Fernand CHATILLON.

THÈSE N° 2236



A MA FEMME

Que Monsieur le Professeur René S. MACH, qui a bien voulu diriger cette thèse, trouve ici l'expression de notre sincère gratitude.

Notre reconnaissance va aussi au Docteur Jean FABRE, dont les conseils nous ont été précieux pour mener à chef nos recherches.

HISTORIQUE

Depuis la découverte de SAXL et HEILIG, en 1920, les diurétiques mercuriels ont occupé une place toujours plus importante dans la thérapeutique de la rétention hydrosaline. Après le Novazurool, trop toxique et aujourd'hui abandonné, le Salyrgan, l'Esidron, le Neptal et la Mercuhydrine figurent parmi les médicaments cardinaux de l'insuffisance cardiaque. Leurs indications n'ont fait que se multiplier au cours des quinze dernières années, à la suite de toute une série de recherches cliniques et expérimentales qui devaient mettre en évidence le rôle fondamental de la rétention de sel et d'eau dans la pathogénie des œdèmes circulatoires (WARREN et STEAD, MERRILL, MACH et FABRE). Aussi les pharmacologues se sont-ils efforcés de mettre au point des préparations aussi maniables et peu toxiques que possible; c'est ainsi qu'est récemment apparue la Thiomérine, qui peut s'injecter par voie sous-cutanée sans provoquer aucune réaction locale.

Il n'en reste pas moins que la nécessité de répéter des injections constitue un sérieux inconvénient d'une telle thérapeutique; c'est en effet souvent sur des années que se déroule l'évolution d'une cardiopathie, si bien que les injections mercurielles se comptent bientôt par centaines pour un seul malade : on conçoit sans peine ce que cela implique de désagréments physiques, de perte de temps et de frais d'infirmière ou de médecin.

C'est pourquoi on a tenté à maintes reprises de donner les diurétiques mercuriels par la bouche. C'est ainsi que BATTERMAN, GRAFF et ROSE ont utilisé des comprimés de Mercupurine-théophylline, à raison de 60 mg. de mercure par jour pendant deux ou trois semaines; les résultats auraient été favorables dans 77 % des cas, mais des accidents toxiques sont apparus chez 33 et 50 % des malades. DEROW et WOLFF ainsi que van der VEER, CLARK et MARSHALL notent également dans près de la moitié de leurs observations des crampes abdominales, des diarrhées sanglantes, des nausées et des vomissements. En utilisant le Salyrgan administré par la bouche, BORG constate 60 % de succès qui ne compensent malheureusement pas les 35 % d'incidents toxiques; les mêmes conclusions pessimistes se dégagent également de la

lecture des travaux de DICKENS, BLACKFORD ou CARRYER, qui tous trois ont employé des dragées de Salyrgan. En associant de l'acide ascorbique à la mercurhydrine prise per os, SHAFFER enregistre 25 % de troubles gastro-intestinaux.

La cause de ces échecs doit être recherchée dans la mauvaise absorption du mercure par le tube digestif. OVERMAN, GORDON et BURCH, en utilisant des préparations marquées par du mercure radioactif Hg^{203} et Hg^{205} , ont pu démontrer en effet que le mercure absorbé par la bouche s'élimine par les urines dans une proportion de moins de 5 % ; au contraire, le mercure injecté s'excrète par les reins pour plus du 80 %. Dans ces conditions, les préparations de mercure absorbées par la bouche doivent être administrées à forte dose pour être actives. En analysant les protocoles de BATTERMAN, on constate que la dose hebdomadaire de mercure s'élève le plus souvent à 420 mg. ; elle atteint 600 mg. chez les malades de DEROW et WOLFF et jusqu'à 1.260 mg. dans certaines observations de van der VEER (rappelons que 2 cc. de Salyrgan ne contiennent que 60 mg. de mercure). On comprend dès lors sans peine que de tels traitements puissent entraîner les troubles digestifs auxquels nous avons fait allusion.

Le problème des diurétiques mercuriels administrés par la bouche ne pouvait trouver sa solution que dans la découverte de préparations particulièrement actives et peu toxiques. Or, en 1951, HANDLEY, CHAPMAN et MOYER mirent au point une série de composés mercuriels, où le métal se trouve associé tout à la fois à un groupe mercaptol et à un groupe propylurée, et qui remplissent les conditions désirées. Il s'agit des substances suivantes :

- 3-carboxy-methyl-mercaptomercuri-2-methoxypropylurée ;
- 3-(-carboxyethylmercaptomercuri)-2-methoxypropylurée ;
- 3-chloromercuri-2-methoxypropylurée.

Ces trois nouveaux dérivés testés chez le chien puis chez l'homme par MOYER et HANDLEY exercent l'action diurétique des composés mercuriels habituellement utilisés pour des doses trois à quatre fois plus faibles. En particulier, leur toxicité pour le myocarde demeure pratiquement inexistante, ce qui n'est pas le cas pour les métallurides classiques.

Dans une brève note aux Federation Proceedings, datée de mars 1952, GREINER, GOLD, WARSHAW, PALUMBO, WEAVER, MATHES et MARSH rapportèrent les premiers succès de la 3-chloromercuri-2-methoxypropylurée absorbée par la bouche dans le traitement des œdèmes. Sans préciser la dose utilisée et les détails de leurs observations, ces auteurs estiment avoir obtenu les trois quarts de l'effet d'un diurétique mercuriel injecté. Plus récemment, en mars 1953,

DIMITROFF, THORNER et GRIFFITH ont rapporté leurs expériences avec une autre préparation, le 3-(-carboxyethylmercaptomercuri)-2-methoxypropylurée) prise per os. Chez 35 cardiaques, ils enregistrent de bons résultats dans 28 cas (80 %), relevant toutefois chez six d'entre eux de discrètes manifestations désagréables, telles que des nausées, une sensation de brûlure dans la bouche ou des diarrhées.

Quoi qu'il en soit, on ne possède actuellement guère de documents précis sur l'action diurétique de ces nouvelles préparations mercurielles absorbées par la bouche. Il nous a donc paru utile d'étudier l'influence des comprimés de 3-chloromercuri-2-methoxypropylurée sur l'élimination du sel et de l'eau, en nous plaçant dans des conditions d'observations rigoureuses, éliminant l'action de toute autre thérapeutique, du repos ou du régime alimentaire.

EXPERIENCES PERSONNELLES

Nos expériences personnelles se sont déroulées en quatre phases :

1. Etude de l'action diurétique de la 3-chloromercuri-2-methoxypropylurée sous forme de Neohydrin ¹.
2. Etude de l'action diurétique de la 3-chloromercuri-2-methoxypropylurée sous forme de Chlormérodine ².
3. Etude de l'action diurétique de la 3-chloromercuri-2-methoxypropylurée sous forme de Chlormérodine à dose minime.
4. Etude de l'action diurétique de l'association Chlormérodine-théophylline.

I. — ACTION DIURETIQUE DE LA NEOHYDRIN

MÉTHODE.

Dix malades ont reçu chacun 8 comprimés de Néohydrin en deux prises : 4 comprimés à 8 heures du matin et 4 comprimés à midi (chaque comprimé contient 10 mg. de mercure sous forme de 3-chloromercuri-2-methoxypropylurée). Dans tous les cas, la diurèse a été mesurée chaque jour pendant une période prolongée avant,

¹ Laboratoires Lakeside, Milwaukee, Wis., USA.

² Laboratoire Vifor, Genève, Suisse. Nous tenons à remercier M. R. Grosclaude, qui a mis à notre disposition des comprimés de Chlormérodine, nécessaires à ces recherches.

pendant et après cette thérapeutique. La chlorurie a été déterminée par la méthode de Volhard-Laudat, la veille de l'administration de la Neohydrin, le jour même et les deux jours suivants. Ces quatre jours ont en outre été marqués par un contrôle de l'albuminurie et un examen attentif du sédiment urinaire. Tous les malades ont été pesés avant l'administration du diurétique et 24 heures plus tard. Ils ont en outre fait l'objet d'une surveillance clinique particulière, recevant un régime constant en sel et en liquide. Ils n'ont reçu aucune préparation diurétique autre que la Neohydrin et n'ont subi aucune modification de leur genre de vie ou de leur traitement habituel.

Voici quelques renseignements succincts sur l'état de ces dix malades :

1. Philippe P., 69 ans, lipomatose cervicale symétrique de Launois et Bensaude, fibrose du myocarde, œdèmes remontant jusqu'aux genoux, dyspnée d'effort, bonnes fonctions rénales et hépatiques.
2. Léonie Ch., 88 ans, spondylarthrose, ancien infarctus myocardique, stase pulmonaire, pas de signe de décompensation droite (œdème ou hépatomégalie), reins légèrement déficients, bonnes fonctions hépatiques.
3. Louise D., 74 ans, angiosclérose généralisée, grosse insuffisance cardiaque avec œdème des membres inférieurs, cyanose et dyspnée.
4. Jérôme A., 72 ans, ancienne endocardite rhumatismale avec double lésion mitrale, gros cœur gauche, œdème remontant jusqu'aux cuisses, dyspnée et cyanose, gros foie de stase chronique.
5. Marie S., 69 ans, bronchite chronique, bronchopneumonie, fibrose du myocarde, bonnes fonctions rénales et hépatiques.
6. Marie L., 78 ans, sclérose pulmonaire, bronchite chronique, altérations du myocarde avec bloc auriculo-ventriculaire partiel, forte stase pulmonaire, pas d'œdème, bonnes fonctions rénales et hépatiques.
7. Auguste J., 68 ans, infarctus du myocarde, œdèmes remontant jusqu'aux genoux, stase pulmonaire, reins normaux, Formol-gel positif.
8. Renée D., 72 ans, fibrose du myocarde, fibrillation auriculaire, œdèmes malléolaires, stase pulmonaire avec dyspnée, bonnes fonctions hépatiques et rénales.
9. Jeanne K., 81 ans, artériosclérose générale, fibrose du myocarde, gastrite chronique (la malade présentait des vomissements dès avant le traitement par la Neohydrin; elle a vomi une partie de ses comprimés).
10. Claude Z., 65 ans, bronchite chronique, angor pectoris, légère insuffisance cardiaque avec dyspnée d'effort et œdèmes des chevilles, fonctions rénales légèrement déficientes, bonnes fonctions hépatiques.

Les fonctions hépatiques ont été estimées par les épreuves de Takata, du formol-gel, du thymol et de la céphaline-cholestérol; les fonctions rénales, par les tests de la phénolsulfonephtaléine et l'hyposulfite et par le dosage de l'urée sanguine.

Chez tous ces malades, il existait de bonnes indications des diurétiques mercuriels. Dans 9 cas, nous avons injecté un diurétique mercuriel une semaine avant et une semaine après l'administration orale de Neohydrin, afin de comparer l'effet de ces thérapeutiques.

RÉSULTATS.

Le tableau I permet de juger l'influence diurétique, les modifications de la chlorurie, de l'albuminurie, du sédiment urinaire et du poids sous l'influence de la Neohydrin. Nous avons indiqué en outre la diurèse obtenue sous l'effet d'une injection de Salyrgan.

TABLEAU I

	Urine cc./24 h.	Chlore urin. g./24 h.	Albu- mine g./l.	Sédi- ment	Poids g.	Diurèse par 2 cc. Salyrgan cc./24 h.
1. Philippe P. :						
1 ^{er} j.	800	2,3	0	sp.		3.000
2 ^{me} j.	1.000	4,5	0	sp.	+ 700	2.800
3 ^{me} j.	600	1,8	0	sp.		
4 ^{me} j.	1.400	2,2	0	sp.		
2. Léonie C. :						
1 ^{er} j.	400	2,6	traces	sp.		2.800
2 ^{me} j.	800	3,5	traces	sp.	—2.100	1.600
3 ^{me} j.	300	2,3	traces	sp.		2.000
4 ^{me} j.	400	2,4	0	sp.		
3. Louise D. :						
1 ^{er} j.	800	2,6	0	sp.		2.300
2 ^{me} j.	1.600	8,5	0	sp.	—1.300	2.920
3 ^{me} j.	400	2,1	0	sp.		2.000
4 ^{me} j.	400	1,8	0	sp.		
4. Jérôme A. :						
1 ^{er} j.	1.100	2,5	5,5	Cyl. gran.++		2.800
2 ^{me} j.	2.200	9,5	9,5	Cyl. gran.+	— 700	1.800
3 ^{me} j.	900	1,9	3,4	qq. cyl. gran		
4 ^{me} j.	1.100	2,3	3,6	qq. cyl. gran		
5. Marie S. :						
1 ^{er} j.	800	—	0	sp.		1.500
2 ^{me} j.	1.300	—	0	sp.	— 500	1.200
3 ^{me} j.	1.200	—	0	sp.		
4 ^{me} j.	900	—	0	sp.		
6. Marie L. :						
1 ^{er} j.	700	2,6	douteux	sp.		2.500
2 ^{me} j.	4.000	18,6	0	sp.	—2.300	3.200
3 ^{me} j.	1.200	2,7	0	qq. GR.		3.800
4 ^{me} j.	—	—	0	sp.		
7. Auguste J. :						
1 ^{er} j.	800	4,5	0	sp.		2.000
2 ^{me} j.	2.100	13,6	0	sp.	—1.500	2.200
3 ^{me} j.	900	3,2	0	sp.		
4 ^{me} j.	1.000	3,7	0	sp.		
8. Renée D. :						
1 ^{er} j.	650	1,8	0	sp.		2.400
2 ^{me} j.	1.550	3,4	0	sp.	— 500	1.850
3 ^{me} j.	850	1,5	0	sp.		
4 ^{me} j.	900	1,2	0	sp.		

TABLEAU I (suite)

	Urine cc./24 h.	Chlore urin. g./24 h.	Albu- mine g./l.	Sédi- ment	Poids g.	Diurèse par 2 cc. Salyrgan cc./24 h.
9. Jeanne K. :						
1 ^{er} j.	900	3,2	0	sp.	— 200	2.800
2 ^{me} j.	1.200	4,3	0	sp.		2.900
3 ^{me} j.	1.000	2,8	0	sp.		
4 ^{me} j.	850	3,5	0	sp.		
10. Claude Z. :						
1 ^{er} j.	200	0,8	traces	sp.	— 100	2.000
2 ^{me} j.	800	1,6	0	sp.		2.200
3 ^{me} j.	300	1,0	0	sp.		
4 ^{me} j.	400	1,2	traces	sp.		

Diurèse, chlorurie, modifications de l'albuminurie, du sédiment urinaire et du poids sous l'effet de la Neohydrin.

Nous avons en outre indiqué la diurèse obtenue quelques jours avant et quelques jours plus tard par l'injection de 2 cc. de Salyrgan.

1^{er} j. = la veille du traitement.

2^{me} j. = 8 comprimés de Neohydrin.

3^{me} & 4^{me} j. = les deux jours suivants.

Les sédiments sont notés « sp. » s'ils ne contiennent ni globules rouges ni cylindres.

a) *Diurèse* : Sous l'effet de la Neohydrin, la diurèse ne s'est pratiquement pas modifiée dans 2 cas, elle a légèrement augmenté dans 2 autres, s'est accrue de 50 % ou 70 % dans 5 cas et a quadruplé dans 2 cas. Les diurèses les plus importantes atteignent 400, 2.200 et 2.100 cc. Il s'agit donc d'une action diurétique indéniable, qui pourtant reste inférieure à celle des diurétiques mercuriels injectables. En effet, la diurèse spontanée était en moyenne de 715 cc.; elle atteint 1.650 cc. sous l'effet de la Neohydrin, mais s'élève à 2.315 cc. après injection de Salyrgan.

b) *Chlorurie* : L'influence de la Neohydrin sur la chlorurie est tout à fait nette : avant l'administration de ce médicament, nos malades urinaient en moyenne 2,43 g. de sel par jour; sous l'effet de la Neohydrin, la chlorurie s'élève à 7,27 g./24 h. en moyenne. Elle a doublé dans 5 cas, triplé dans 2 et augmenté 7 fois dans 1; dans 2 autres cas, elle n'a pas subi d'importantes modifications.

c) *Poids* : En moyenne, nos malades ont perdu 1,02 kg., ce qui peut être considéré comme un résultat satisfaisant (un malade a au contraire augmenté de 700g.).

d) *Tolérance* : Sous l'influence de la Neohydrin, nous n'avons jamais constaté d'albuminurie ni de modifications pathologiques du sédiment urinaire. Un de nos malades a ressenti une discrète sensation de pesanteur abdominale le jour suivant l'administration du médicament; dans tous les autres cas, nous n'avons relevé aucun effet défavorable.

II. ACTION DIURÉTIQUE DE LA CHLORMÉRODRINE

MÉTHODE :

Nous avons étudié la Chlormérodrene selon une technique identique à celle utilisée pour la Neohydrin. Les doses administrées se sont également élevées à 8 comprimés par jour, chaque comprimé renfermant 10 mg. de mercure sous forme de Chlormérodrene. Dans tous les cas l'action de la Chlormérodrene a été comparée avec celle d'une ou plusieurs injections de Salyrgan. Dix malades ont fait l'objet de 13 tests à la Chlormérodrene.

Voici quelques renseignements succincts sur l'état des sujets qui ont fait l'objet de cette étude : ils sont parfaitement comparables à ceux de la série antérieure :

1. Joseph D., 80 ans, insuffisance cardiaque par fibrose du myocarde, bronchite chronique, gros œdèmes, discrète dysfonction hépatique (a subi deux tests).
2. Umberto C., 75 ans, fibrose du myocarde, insuffisance mitrale, adénome périprostatique, diverticule du sigmoïde, légers œdèmes (a subi deux tests).
3. Emmanuel M., 70 ans, hypertension artérielle, hypertrophie ventriculaire gauche, stase pulmonaire, œdèmes discrets, bonnes fonctions hépatiques (a subi deux tests).
4. Berthe B., 80 ans, obésité, fibrose du myocarde, insuffisance cardiaque, légers œdèmes, déficience importante des fonctions hépatiques.
5. Marthe B., 62 ans, sarcome de l'ovaire droit, métastases péritonéales, ascite.
6. François L., 74 ans, artériosclérose généralisée, fibrose du myocarde, coxarthrose, gros œdèmes.
7. Hélène G., 79 ans, artériosclérose générale, fibrose du myocarde, gros œdèmes.
8. Catherine C., 80 ans, artériosclérose généralisée, fibrose du myocarde, légers œdèmes, forte dyspnée, bonnes fonctions hépatiques.
9. Giovanna S., 79 ans, fibrose du myocarde, coxarthrose, légers œdèmes.
10. Lina R., 79 ans, néphrite chronique hypertensive, insuffisance cardiaque, gros œdèmes, bonnes fonctions hépatiques.

RÉSULTATS.

Le tableau II permet de juger l'influence diurétique, les modifications de la chlorurie, de l'albuminurie et du sédiment urinaire sous l'influence de la Chlormérodrene. Nous avons indiqué en outre la diurèse obtenue sous l'action d'une injection de Salyrgan.

TABLEAU II

	Urine cc./24 h.	Chlore urin. g./24 h.	Albu- mine g./l.	Sédi- ment	Poids g.	Diurèse avec 2 cc. Salyrgan cc./24 h.
1. Joseph D. :						
Moy.	1.800	1,8	0	sp.		3.000
1 ^{er} j.	1.300	1,7	0	sp.		
2 ^{me} j.	3.000	5,2			— 1.000	
3 ^{me} j.	2.400	3,4	0	sp.		
4 ^{me} j.	2.200	1,9	0			
5 ^{me} j.	2.100	1,8				
2. Umberto C. :						
Moy.	1.400	2,3				2.500
1 ^{er} j.	1.400	2,4	0	sp.		2.800
2 ^{me} j.	1.000	3,1			— 900	
3 ^{me} j.	2.200	4,1	0	sp.		
4 ^{me} j.	1.600	2,9				
5 ^{me} j.	1.300	2,2				
3. Emmanuel M. :						
Moy.	800	3,2				3.000
1 ^{er} j.	600	3,1	0	sp.		3.600
2 ^{me} j.	1.000	6,7	0	sp.	0	
3 ^{me} j.	600	2,9				
4 ^{me} j.	800	3,2	0	sp.		
5 ^{me} j.	800	3,1				
4. Berthe B. :						
Moy.	1.000	2,7				1.800
1 ^{er} j.	1.200	2,8	0	sp.		2.200
2 ^{me} j.	600	2,4	0	sp.	+ 400	
3 ^{me} j.	600	2,6				
4 ^{me} j.	600	2,5				
5 ^{me} j.	1.000	2,7	0	sp.		
5. Marthe B. :						
Moy.	400	1,2	traces	sp.		1.400
1 ^{er} j.	500	1,3				2.000
2 ^{me} j.	600	2,5	traces	sp.	— 700	
3 ^{me} j.	400	1,8				
4 ^{me} j.	400	1,1				
5 ^{me} j.	400	1,2				
6. François L. :						
Moy.	1.000	0,8				4.000
1 ^{er} j.	300	0,2	traces	qq. GR.		1.200
2 ^{me} j.	1.950	2,7	traces	qq. GR.	— 700	
3 ^{me} j.	1.050	0,9				
4 ^{me} j.	800	0,7				
5 ^{me} j.	1.000	0,9				
7. Henriette G. :						
Moy.	600	1,1				
1 ^{er} j.	700	1,2	0	sp.		2.000
2 ^{me} j.	1.000	4,5	0	sp.	— 500	2.700
3 ^{me} j.	500	1,0				
4 ^{me} j.	400	1,1				
5 ^{me} j.	500	1,4				

TABLEAU II
(suite)

	Urine cc./24 h.	Chlore urin. g./24 h.	Albu- mine g./l.	Sédi- ment	Poids g.	Diurèse avec 2 cc. Salyrgan cc /24 h.
8. Lina R. :						
Moy.	900	2,3				
1 ^{er} j.	1.000	2,3	1,0	sp.		2.400
2 ^{me} j.	2.600	7,4	0,8	sp.	—1.200	
3 ^{me} j.	400	1,8				
4 ^{me} j.	900	2,1				
5 ^{me} j.	1.600	2,2				
9. Catherine G. :						
Moy.	900	1,7				2.200
1 ^{er} j.	600	1,5	0	sp.		1.400
2 ^{me} j.	1.600	5,2			— 700	
3 ^{me} j.	400	1,1	0	sp.		
4 ^{me} j.	800	1,7	0	sp.		
5 ^{me} j.	800	1,4				
10. Giovanna S. :						
Moy.	1.000	2,8				
1 ^{er} j.	1.200	2,9	0			2.300
2 ^{me} j.	1.600	5,4	0		— 400	1.700
3 ^{me} j.	1.800	4,7	0			1.800
4 ^{me} j.	1.000	2,9	0			
5 ^{me} j.	700	2,0				1.400
11. Joseph D. :						
(II) Moy.	1.700	1,7		sp.		
1 ^{er} j.	1.800	1,7	0	sp.		3.000
2 ^{me} j.	2.600	4,8	0	sp.	—1.100	
3 ^{me} j.	2.100	2,9	0	sp.		
4 ^{me} j.	1.600	1,5	0	sp.		
5 ^{me} j.	1.700	1,5	0	sp.		
12. Umberto C. :						
(II) Moy.	1.000	2,1				
1 ^{er} j.	1.100	2,2				2.500
2 ^{me} j.	2.000	4,5	0	sp.	— 700	2.800
3 ^{me} j.	1.700	2,6	0	sp.		
4 ^{me} j.	900	2,5				
5 ^{me} j.	1.100	2,7	0			
13. Emmanuel M. :						
(II) Moy.	750	3,0	0	sp.		
1 ^{er} j.	800	3,2	0	sp.		3.000
2 ^{me} j.	1.200	7,3	0	sp.	— 400	3.600
3 ^{me} j.	900	3,1	0	sp.		
4 ^{me} j.	800	2,9	0	sp.		
5 ^{me} j.	850	2,7	0	sp.		

Diurèse, chlorurie, modifications de l'albuminurie, du sédiment urinaire et du poids sous l'effet de la Chlormérodine.

Nous avons en outre indiqué la diurèse obtenue quelques jours avant et quelques jours plus tard par l'injection de 2 cc. de Salyrgan.

1^{er} j. = la veille du traitement

2^{me} j. = 8 comprimés de Chlormérodine

3^{me}, 4^{me} et 5^{me} j. = les trois jours suivants

Les sédiments sont notés « sp » s'ils ne contiennent ni globules rouges ni cylindres.

a) *Diurèse* : Sous l'effet de la Chlormérodrine, la diurèse ne s'est pas modifiée ou a diminué dans 2 cas, elle a augmenté de 50 à 70 % dans 6 cas, a doublé dans 4 cas et a plus que doublé dans 1 cas. Les diurèses quotidiennes les plus importantes ont atteint 3.000, 2.600 et 2.000 cc. Il est remarquable que dans plusieurs cas, la polyurie s'est maintenue pendant plus de 48 heures; dans un cas, c'est très nettement le lendemain de la prise du médicament que s'est établie l'action diurétique. :

L'action de la Chlormérodrine est donc analogue à celle de la Neohydrin. En revanche elle est plus modérée que celle des diurétiques injectables : la diurèse atteignait en moyenne 1.680 cc. par jour sous l'effet de la Chlormérodrine, mais 2.210 cc. en moyenne sous l'effet du Salyrgan.

b) *Chlorurie* : La chlorurie s'accroît dans tous les cas sous l'influence de la Chlormérodrine, passant en moyenne de 2,05 g. à 6,2 g. par jour. Elle a doublé dans 6 cas, triplé dans 4 cas, quadruplé dans un cas, deux autres étant demeurés réfractaires.

c) *Poids* : Nos malades ont perdu en moyenne 900 g. au cours de la journée où ils ont reçu de la Chlormérodrine; un seul a augmenté de 400 g., tous les autres ont perdu du poids, jusqu'à 1.400 g.

d) *Tolérance* : Nous n'avons pas rencontré d'effets secondaires défavorables, sous l'action de 80 mg. de mercure administrés par la bouche sous forme de Chlormérodrine.

Dans aucun cas nous avons observé de signes d'irritation rénale, caractérisée par l'apparition de cylindres granuleux, de globules rouges en quantité importante ou d'albuminurie.

La tolérance digestive nous a semblé parfaite dans tous les cas; jamais nous n'avons observé de diarrhées.

Toutes les fois que nous l'avons suivie, l'azotémie n'a subi aucune ascension; nous n'avons pas observé de réduction de la quantité d'urée urinaire. Aucun malade n'a présenté de syndrome hémolytique ou de modification des éléments figurés du sang.

III. ACTION DE LA CHLORMÉRODRINE A FAIBLE DOSE

Après nous être assuré de l'action diurétique de la 3-chloromercuri-2-methoxypropylurée absorbée par la bouche à raison de 80 mg. de mercure en 24 heures, nous avons testé l'activité de cette substance en utilisant la dose beaucoup plus faible de 24 mg. de mercure en 24 heures.

MÉTHODE.

Ces recherches ont porté sur dix malades selon une technique identique à celle utilisée pour la Neohydrin ou la Chlormérodrene.

Voici quelques renseignements succincts sur l'état de ces dix malades :

1. Marie F., 70 ans, épanchement pleural séro-fibrineux bilatéral, cirrhose hépatique, tests hépatiques pathologiques, fonctions rénales légèrement déficientes, urée sanguine 0,62.

2. Marie D., 73 ans, bronchopneumonie chronique, insuffisance cardiaque, bonnes fonctions hépatiques et rénales.

3. Albert N., 82 ans, artériosclérose coronarienne, fibrose du myocarde, insuffisance cardiaque, bonnes fonctions rénales.

4. Rosette S., 85 ans, ancien infarctus du myocarde, stase pulmonaire, épanchement pleural, bonnes fonctions rénales.

5. Marie-Antoinette F., 60 ans, hypertension artérielle, artériosclérose coronarienne, insuffisance cardiaque, bonnes fonctions hépatiques et rénales.

6. Arthur D., 72 ans, insuffisance et rétrécissement aortique et mitraux d'origine rhumatismale, grosse insuffisance cardiaque, fonctions hépatiques et rénales normales.

7. Louis A., 63 ans, anémie hypochrome, insuffisance cardiaque, bonnes fonctions hépatiques et rénales.

8. Eugène G., 71 ans, fibrose du myocarde, bronchite chronique asthmatiforme, bonnes fonctions rénales.

9. François L. 78 ans, artériosclérose coronarienne, importante insuffisance cardiaque, bonnes fonctions rénales.

10. Rosa S., 75 ans, hypertension artérielle, fibrillation auriculaire, oligurie, insuffisance cardiaque.

Dans tous ces cas, il existait de bonnes indications des diurétiques mercuriels, caractérisées par une rétention hydrique et l'absence de signes massifs d'altérations rénales. Dans 7 cas nous avons injecté quelques jours plus tard 2 cc. de Salyrgan ou d'Esidron afin de comparer l'action des diurétiques mercuriels injectés par voie intra-musculaire ou administrés par la bouche.

RÉSULTATS.

Le Tableau III permet de juger l'influence diurétique, les modifications de la chlorurie, de l'albuminurie, du sédiment urinaire et du poids sous l'influence de 24 mg. de mercure sous forme de Chlormérodrene. Nous avons en outre indiqué les diurèses obtenues sous l'effet d'une injection de métallurides.

TABLEAU III

	Urine cc./24 h.	Chlore urin. g./24 h.	Albu- mine g./l.	Sédi- ment	Poids g.	Diurèse par Hg. injecté cc./24 h.
Marie F. :						
1 ^{er} j.	900	1,6	0	sp.	— 600	2.800
2 ^{me} j.	1.630	2,3	0	sp.		3.600
3 ^{me} j.	1.700	2,0	0	sp.		2.700
4 ^{me} j.	1.500	2,5	0	sp.		Salyrgan
Maria D. :						
1 ^{er} j.	950	4,1	traces	sp.	— 200	3.200
2 ^{me} j.	850	4,2	traces	sp.		2.000
3 ^{me} j.	900	3,8	0	sp.		Thiomerin
4 ^{me} j.	930	3,7	traces	sp.		
Rosette S. :						
1 ^{er} j.	1.500	4,2	0	qq. GR.	— 500	
2 ^{me} j.	1 050	5,6	0	sp.		
3 ^{me} j.	1.300	4,8	0	sp.		
4 ^{me} j.	1.200	4,5	douteux	qq. GR.		
Marie-A. F. :						
1 ^{er} j.	600	0,3	traces	qq. GR.	+ 100	900
2 ^{me} j.	800	0,3	douteux	sp.		1 cc. Thio-
3 ^{me} j.	690	1,2	0	sp.		merin
4 ^{me} j.	500	0,2	0	sp.		
Arthur D. :						
1 ^{er} j.	800	1,6	5,5	qq. GR.	0	2.400
2 ^{me} j.	1.400	1,7	6,8	qq. GR.		3.000
3 ^{me} j.	800	1,2	7,5	qq. GR.		3.600
4 ^{me} j.	800	1,1	5,5	GR.		Salyrgan
Louis A. :						
1 ^{er} j.	1.320	5,3	0	sp.	— 900	
2 ^{me} j.	3.500	16,0	traces	sp.		
3 ^{me} j.	1.000	2,8	traces	sp.		
4 ^{me} j.	900	—	traces	sp.		
Albert N. :						
1 ^{er} j.	820	3,5	0	sp.	— 100	
2 ^{me} j.	700	3,1	0	sp.		
3 ^{me} j.	800	1,4	0	GR.		
4 ^{me} j.	—	—	—	—		—
Eugène G. :						
1 ^{er} j.	1 200	2,4	0	sp.	— 500	2.100
2 ^{me} j.	1.650	5,0	0	qq. GR.		1.600
3 ^{me} j.	1.600	5,1	douteux	sp.		Salyrgan
4 ^{me} j.	1.300	4,2	0	sp.		
François L. :						
1 ^{er} j.	1.200	2,3	0	sp.	— 300	3.000
2 ^{me} j.	1.400	2,7	0	sp.		Esidron
3 ^{me} j.	1.000	2,0	0	sp.		
4 ^{me} j.	800	1,8	0	sp.		
Rosa S. :						
1 ^{er} j.	800	5,4	douteux	sp.	0	2.800
2 ^{me} j.	600	5,3	0	sp.		2.000
3 ^{me} j.	800	5,3	0	sp.		Salyrgan
4 ^{me} j.	200	1,3	0	sp.		

TABLEAU III

(suite)

Diurèse, chlorurie, modifications de l'albuminurie, du sédiment urinaire et du poids sous l'effet de 24 mg. de mercure sous forme de Chlormérodrene.

1^{er} j. = la veille du traitement

2^{me} j. = 8 comprimés de Chlormérodrene à g. de Hg.

3^{me} et 4^{me} j. = les deux jours suivants

GR = globules rouges

sp = sédiment sans éléments pathologiques

a) *Diurèse* : Sous l'effet de la Chlormérodrene à faible dose, la diurèse ne s'est pratiquement pas modifiée dans 5 cas sur 10, elle a augmenté de 50 % dans 2 cas, plus que doublé dans 1 cas et diminué dans 2 cas. Ainsi, ce n'est que chez un malade sur 10 qu'il est possible d'enregistrer une augmentation substantielle de la quantité d'urine (Louis A., qui urine 3.500 cc. contre 1.320 et 1.000 cc. les jours de contrôle). Nous sommes donc bien loin des résultats obtenus avec les métallurides injectables qui, d'après notre expérience, comme celle des auteurs qui ont étudié la question, permettent de doubler la diurèse dans 75 % des cas et de la tripler dans 40 %. Le premier jour de l'expérience, la diurèse moyenne était de 1.007 cc.; sous l'action de la Chlormérodrene, elle n'atteint que 1.358 cc. en moyenne; au contraire, sous l'effet des injections mercurielles, elle s'élève à 2.600 cc. en moyenne.

b) *Chlorurie* : La Chlormérodrene à faible dose semble agir d'une façon un peu plus nette sur la chlorurie que sur la diurèse : de 3,06 g./24 heures en moyenne lors de la journée de contrôle, la chlorurie passe à 5,21 g./24 h. Elle a augmenté de moitié dans un cas, plus que doublé dans deux cas et guère varié dans sept autres. Mais, là encore, nous sommes très loin des résultats obtenus avec les métallurides injectables, qui permettent généralement d'accroître la quantité de chlore urinaire de 200 à 400 %.

c) *Poids* : En moyenne, nos malades ont perdu 0,310 kg. Sept sujets ont perdu du poids, un en a pris, deux autres sont demeurés stationnaires.

d) *Tolérance* : Nous n'avons noté aucun effet défavorable sous l'action de 24 mg. de mercure administrés par la bouche sous forme de Chlormérodrene.

IV. ACTION DIURETIQUE DE L'ASSOCIATION

CHLORMÉRODRINE-THEOPHYLLINE

Afin d'accroître l'efficacité de la Chlormérodrene, nous avons associé à chaque comprimé (10 mg. de mercure) un diurétique xanthique, sous forme de Dihydro-oxypopyl-théophylline (0,13 g.

par comprimé, correspondant à 0,10 g. de théophylline). On sait en effet que les dérivés xanthiques sont susceptibles d'accroître la filtration glomérulaire tout en diminuant la réabsorption tubulaire.

Cette préparation mixte a été administrée à douze malades, le plus souvent à plusieurs reprises, et dans trois cas, pendant plus de six semaines. Il s'agissait dans six cas de cardiopathies décompensées, avec œdèmes des membres inférieurs et dyspnée; 5 fois la rétention hydrique avait déjà disparu sous l'effet d'autres thérapeutiques et il fallait rester à un « poids sec » difficile à maintenir; enfin, notre douzième malade était atteint de cirrhose hépatique avec ascite. Dans tous les cas, nous avons prescrit quatre comprimés à huit heures du matin et quatre comprimés à midi, soit une dose quotidienne de 80 mg. de mercure sous forme de Chlormérodrene et 0,8 g. de Théophylline.

Au contraire de ce qui a été fait dans les trois expériences précédentes, nos six cardiaques asystoliques recevaient simultanément des tonicardiaques et quelques-uns ont bénéficié du régime sans sel et du repos en même temps qu'était institué la cure de Chlormérodrene-Théophylline. C'est dire qu'il n'est pas toujours aisé d'apprécier ici l'action du composé mercuriel.

Toutefois, cette série d'observations nous a convaincu de l'excellente tolérance des diurétiques mercuriels absorbés par la bouche.

En revanche, les cinq sujets ramenés au poids sec ont bénéficié du seul traitement par l'association Chlormérodrene-théophylline. Chez quatre d'entre eux, cette thérapeutique a évité la réapparition des œdèmes et de la dyspnée, alors que l'arrêt de tout traitement s'accompagna bientôt de nouveaux symptômes d'insuffisance cardiaque. Quant au malade atteint de cirrhose du foie, sa diurèse fut temporairement doublée grâce à l'absorption orale de diurétique mercuriel.

L'intérêt de ces douze observations réside surtout dans l'analyse des troubles secondaires que pourrait provoquer l'association de Chlormérodrene et de théophylline. Un seul malade présentait quelques nausées, phénomènes qui reviennent d'ailleurs peut-être davantage à la digitaline qu'aux diurétiques. Dans aucun cas nous n'avons constaté de réactions cutanées, de diarrhées, de modifications du sédiment urinaire ou d'albuminurie (un de nos cardiaque présentait une albuminurie à 0,4 g./l.; celle-ci s'est abaissée à 0,1 g./l. au cours de la cure de Chlormérodrene-théophylline). Nous n'avons pas relevé non plus d'altérations sanguines.

DISCUSSION

Il ressort de nos recherches que la 3-chloromercuri-2-methoxypropylurée constitue un diurétique mercuriel indéniablement efficace, alors même qu'il est introduit par le tube digestif. Grâce à sa très grande efficacité, ce nouveau composé organique du mercure provoque une abondante diurèse sans entraîner du même coup des manifestations toxiques pénibles ou redoutables, comme c'était le cas avec les préparations utilisées jusqu'alors. Il ouvre donc la voie à une thérapeutique nouvelle de l'insuffisance cardiaque et de la rétention hydro-saline en général : après l'échec relatif des tentatives de BATTERMAN et de ses émules, nous possédons enfin un diurétique mercuriel absorbé par la bouche qui peut être manié sans crainte en clinique.

Il s'en faut toutefois que l'on puisse obtenir ainsi une stimulation rénale équivalente à celle que provoquent des diurétiques mercuriels injectés. Pour la dose que nous utilisons habituellement (80 mg. de mercure pour 24 heures), la quantité d'urines émise en 24 heures atteint les 3/4 de celle que déterminent 2 cc. de Salyrgan administré par voie parentérale. Rappelons que nos cardiaques ont vu leur diurèse passer en moyenne de 860 à 1.650 cc. sous l'effet de la Neohydrin comme de la Chlormérodine, au lieu de 2.250 cc. après une injection de métalluride. Néanmoins, nous enregistrons dans quelques cas une diurèse quotidienne de plus de trois litres.

D'autre part, de rares malades sont réfractaires aux diurétiques mercuriels pris par la bouche (4 échecs complets parmi nos 23 essais avec 80 mg. de mercure en 24 heures, soit 17 %). Il est vraisemblable qu'il existe chez certains sujets une diminution de l'absorption intestinale du mercure.

Les deux préparations que nous avons testées — la Neohydrin et la Chlormérodine — s'avèrent d'une efficacité rigoureusement comparable, ce qui n'est pas fait pour étonner, puisqu'elles répondent à la même formule chimique.

Nous avons considéré la dose de 80 mg. de mercure en 24 heures comme particulièrement favorable. En revanche, la troisième partie de nos recherches démontre que l'action diurétique est en général

insuffisante lorsqu'on ne dépasse pas 24 mg. de mercure par jour. Chez nos malades, le diurétique a toujours été administré par jours isolés, séparés par deux à six jours sans médication. En effet, 80 mg. de mercure nous semblent constituer une trop forte dose pour être administrée impunément plusieurs jours de suite; toutefois, il serait utile de pratiquer de plus amples recherches pour déterminer quelle est la dose maxima utile et non toxique.

Du point de vue pratique, il serait imprudent d'augmenter considérablement la teneur en mercure de chaque comprimé. Il importe, en effet, pour éviter tout risque d'intoxication, que le malade soit contraint à absorber un nombre de comprimés assez important; ainsi on sera à l'abri d'une absorption accidentelle de doses toxiques.

Toutes les séries étudiées attestent que la 3-chloromercuri-2-methoxy-propylurée est dépourvue de toute toxicité aux quantités que nous avons utilisées. Seuls 3 sujets sur 45 ont éprouvé de discrètes nausées, dont il est d'ailleurs difficile d'affirmer l'origine médicamenteuse. Jamais nous n'avons constaté de crampes abdominales ou de diarrhées, phénomènes régulièrement signalés dans les études sur le Salyrgan ou la Mercupurine pris par la bouche.

Aucun de nos malades n'a présenté de signe d'irritation rénale — qu'il s'agisse de modification pathologique du sédiment urinaire ou d'albuminurie. Nous n'en concluons pas pour autant que la Chlormérodrene puisse être maniée sans discernement; comme tous les diurétiques mercuriels, elle demeure contre-indiquée dans les glomérulonéphrites et en cas d'azotémie prononcée.

Parmi nos 45 observations, aucune ne fait état de manifestations cutanées d'intolérance au médicament. Enfin, nous n'avons pas enregistré de perturbation sanguine — telles qu'une anémie, une leucopénie ou une thrombocytopénie.

INDICATIONS.

D'une façon générale, nous estimons que les préparations mercurielles injectables demeurent les diurétiques de choix dans la grande insuffisance cardiaque congestive avec œdèmes massifs, où il faut agir vite et énergiquement. Il n'en reste pas moins que la Chlormérodrene nous a permis en maintes circonstances d'évacuer d'importantes rétentions hydriques; elle nous a rendu de précieux services chez certains malades pour lesquels les injections étaient difficiles à pratiquer pour des raisons psychologiques ou sociales.

Mais la grande indication des diurétiques mercuriels absorbés par la bouche réside dans l'insuffisance cardiaque chronique imparfaitement compensée. Une fois terminée la cure d'attaque par les

mercuriels injectés, on maintiendra le poids sec grâce à l'emploi régulier des comprimés mercuriels qui, dans bien des cas, nous ont permis d'élargir ou de supprimer le régime sans sel. Bien entendu, une telle thérapeutique sera le plus souvent associée aux tonocardiaques et autres mesures classiques en cas d'asystolie.

On ne saurait établir de schéma défini d'une cure de Chloromérodine; en effet, les doses doivent être judicieusement adaptées à l'état de chaque malade, comme pour n'importe quel diurétique mercuriel. Le plus souvent, nous avons administré 8 comprimés de Chloromérodine (soit 80 mg. de mercure) deux jours par semaine, en deux prises : 4 comprimés à huit heures du matin et 4 comprimés à midi, évitant ainsi une polyurie nocturne toujours désagréable.

Il nous est apparu que le bénéfice global était moins important en cas d'administration continue de doses plus faibles du médicament.

Parmi les autres indications de la 3-chloromercuri-2-methoxypropylurée absorbée par la bouche, citons la néphrose lipoïdique, l'hypertension artérielle, les œdèmes hypoprotidémiques, les rétentions hydriques d'origine hépatique — cirrhotiques ou autres, à condition toutefois que la réponse diurétique soit satisfaisante — les épanchements pleuraux, les phlébites, bref toutes les formes de rétention hydro-saline, à l'exclusion de l'insuffisance rénale azotémique.

RESUME

Après avoir rappelé l'échec des divers diurétiques mercuriels pris par la bouche qui ont été étudiés jusqu'ici, nous rapportons nos expériences avec la 3-chloromercuri-2-methoxy-propylurée.

Grâce à sa grande efficacité unie à une toxicité minime, ce nouveau composé provoque une puissante stimulation rénale alors même qu'il est absorbé par le tube digestif. Par l'étude attentive de l'élimination du sel et de l'eau chez 20 malades, nous constatons que le pouvoir diurétique de 80 mg. de mercure pris par la bouche sous forme de 3-chloromercuri-2-methoxy-propylurée équivaut aux trois quarts de celui d'un métalluride injecté. En revanche, la dose de 24 mg. de mercure, testée chez 10 sujets, demeure insuffisamment active. Ces recherches mettent en évidence l'identité du pouvoir diurétique des deux préparations que nous avons utilisées, la Neohydrin et la Chlormérodrene.

Par une série d'observations, nous illustrons l'utilité de l'association Chlormérodrene-théophylline en cas d'insuffisance cardiaque. Dépourvu de toute toxicité, ce nouveau diurétique mercuriel absorbé par la bouche constitue un progrès appréciable dans le traitement de la rétention hydrosaline; en supprimant les injections mercurielles, trop souvent nécessaires pendant des années, on évitera à quantité de malades des désagréments désormais inutiles et des frais parfois considérables.

BIBLIOGRAPHIE

- BATTERMAN R. C., de GRAFF A. C. et ROSE A. : *Treatment of congestive heart failure with a orally administred mercury diuretic*. Am. Heart J., 1941, 21, 98-103.
- BATTERMAN R. C., de GRAFF A. C. et SHORR H. M. : *Further observations on the use of mercupurin administred orally*. Am. Heart J., 1946, 31, 431-437.
- BLACKFORD L. M. : *Salyrgran-Theophylline by mouth*. J. M. A. Georgia, 1940, 29, 397-398.
- BORG J. L. : *Treatment of edema with an orally administred mercurial diuretic*. Am. Heart J., 1942, 24, 397-404.
- CARRYER H. M. et SMITH H. L. : *Diuretic efficacy of oral administration of Mersalyl and theophylline in cases of congestive heart failure*. M. Clin. North America, 1944, 28, 911-914.
- DEROW H. A. et WOLFF L. : *Oral administration of mercupurin tablets in ambulatory patients with chronic heart failure*. Am. J. Med., 1947, 3, 693-703.
- DICKENS K. L. : *The oral administration of a mercurial diuretic in the treatment of congestive heart failure*. New Orleans Med. a Surg. J., 1942, 94, 344-345.
- DIMITROFF S. P., THORNER M. C. et GRIFFITH G. C. : *Mercurial diuretics : The remplacement of parenteral administration by a new oral preparation in ambulatory patients with chronic heart failure*. Circulation, 1953, 7, 380-384.
- GOLD H. : *Oral administration of mercurial diuretic*. Wisconsin M. J., 1949, 47, 602-604.
- GREINERT T., GOLD H., WARSHAW L., PALUMBO F., WEAVER J., MATHES S. et MARSH R. : *Bioassay of mercurial diuretics by oral administration in cardiac patients with congestive failure*. Fed. Proc., 1952, 11, 352.
- HANDLEY C. A., CHAPMAN D. et MEYER J. H. : *Some proprieties of three new mercurial diuretics*. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 1951, 78, 433-437.
- MACH R. S. et FABRE J. : *Mécanisme de la rétention des sels et de l'eau au cours de l'insuffisance cardiaque*. Congrès français de méd., Bruxelles, 1951, 28, vol. II, 791-845.
- MERRILL A. J. : *Edema and decreased blood flow in patients with chronic congestive heart failure : evidence of forward failure as cause of edema*. J. Clin. Investigation, 1946, 25, 389-400.
- MEYER J. H. et HANDLEY C. A. : *Clinical diuretic studies of three new mercurial compounds*. Fed. Proc., 1952, 11, 378.

- OVERMAN W. J., GORDON W. H. et BURCH G. E. : *Tracer studies of the urinary excretion of radioactive mercury following oral administration of a mercurial diuretic*. Circulation, 1951, 1, 496-501.
- SAXL P. et HEILIG R. : *Diuretische Wirkung vom « Novazurol » and andere Quecksilberkörper*. Wien. Klin. Wchnschr., 1920, 33, 943-944.
- SHAFFER C. F., CHAPMAN D. W. et PEAK E. M. : *The use of oral Mercuhydrin combined with ascorbic acid in cardiac decompensation*. Am. J. Med., 1950, 219, 674-678.
- VEER J. B. (van der), CLARK T. W. et MARSHALL D. S. : *The prolonged use of an oral mercurial diuretic in ambulatory patients with congestive heart failure*. Circulation, 1950, 1, 516-522.
- WARREN J. V. et STEAD E. A. : *Fluid dynamic in chronic congestive failure : interpretation of mechanism producing edema, increased plasma volume and elevated venous pressure in certain patients with prolonged congestive failure*. Arch. Int. Med., 1944, 73, 138-147.
-

